

UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER
FACULTÉ DE MÉDECINE N° 8.

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DU
TRAITEMENT DU TYPHUS RÉCURRENT
PAR LE NOVARSÉNOBENZOL

THÈSE

Présentée et publiquement soutenue à la Faculté de Médecine de Montpellier

Le 16 Mars 1921

PAR

PALIKAROFF (Théodore-Pétroff)

Né à Pechtera (Bulgarie), le 27 mai 1892

Pour Obtenir le Grade de Docteur d'Université

(MENTION MÉDECINE)

**Examineurs
de la Thèse**

{	GRANEL, Professeur, <i>Président</i> .	{	<i>Assesseurs.</i>
	LISBONNE, Professeur.		
	LEENHARDT, Agrégé.		
	MARGAROT, Agrégé.		



MONTPELLIER

« L'ABEILLE », IMPRIMERIE COOPERATIVE OUVRIÈRE
14, Avenue de Toulouse. — TÉLÉPHONE 8-78

1921

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DU
TRAITEMENT DU TYPHUS RÉCURRENT
PAR LE NOVARSÉNOBENZOL

UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER

FACULTÉ DE MÉDECINE

N° 8

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DU
TRAITEMENT DU TYPHUS RÉCURRENT
PAR LE NOVARSÉNOBENZOL

THÈSE

Présentée et publiquement soutenue à la Faculté de Médecine de Montpellier

Le 16 Mars 1921

PAR

PALIKAROFF (Théodore-Pétrouff)

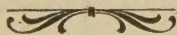
Né à Pechtera (Bulgarie), le 27 mai 1892

Pour Obtenir le Grade de Docteur d'Université

(MENTION MÉDECINE)

Examineurs
de la Thèse

{	GRANEL, Professeur, <i>Président</i> .	}	<i>Assesseurs.</i>
	LISBONNE, Professeur.		
	LEENHARDT, Agrégé.		
	MARGAROT, Agrégé.		



MONTPELLIER

« L'ABEILLE », IMPRIMERIE COOPÉRATIVE OUVRIÈRE

14, Avenue de Toulouse. — TÉLÉPHONE 8-78

1921



PERSONNEL DE LA FACULTÉ

Professeurs

Anatomie.....	MM. GILIS.
Histologie.....	VIALLETON.
Physiologie.....	HEDON.
Physique médicale.....	IMBERT.
Chimie biologique et médicale.....	DERRIEN, <i>doyen</i> .
Botanique et histoire naturelle médicales.....	GRANEL.
Anatomie pathologique.....	MASSABUAU.
Microbiologie.....	LISBONNE.
Pathologie et thérapeutique générales.....	BOSC.
Pathologie interne.....	N...
Thérapeutique et matière médicale.....	VIRE.
Hygiène.....	BERTIN-SANS (II).
Médecine légale et toxicologie.....	N...
Clinique médicale.....	DUCAMP.
Clinique chirurgicale.....	VEDEL.
Clinique obstétricale.....	TEDENAT.
Clinique des maladies mentales et nerveuses.....	FORGUE, <i>assesseur</i>
Clinique ophtalmologique.....	VALLOIS.
Clinique des maladies des enfants.....	MAIRET.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie.....	TRUC.
Clinique gynécologique.....	BAUMEL.
Clinique d'oto-rhino-laryngologie.....	ESTOR.
	De ROUVILLE.
	MOURET.

Honorariat

Doyens honoraires : MM. VIALLETON et MAIRET.

Professeurs honoraires : MM. E. BERTIN-SANS et RODET.

Secrétaires honoraires : MM. GOT et IZARD.

Chargés de Cours complémentaires

Clinique des maladies des voies urinaires.....	MM. JEANBRAU.
Clinique propédeutique de chirurgie.....	RICHE.
Clinique propédeutique de médecine.....	RIMBAUD.
Clinique des maladies des vieillards.....	EUZIERE.
Clinique des maladies syphilitiques et cutanées...	MARGAROT.
Médecine opératoire.....	SOUBEYRAN.
Pathologie chirurgicale.....	ETIENNE.
Accouchements.....	DELMAS (P.).
Pharmacologie.....	GALAVIELLE.
Matière médicale.....	CABANNES.
Stomatologie.....	WATON.

Agrégés en exercice

Médecine.....	MM. LEENHARDT.	Chirurgie.....	MM. RICHE.
	GAUSSEL.		ETIENNE.
	EUZIERE.		LAPEYRE.
	RIMBAUD.	Accouchements	DELMAS (P.)
Anatomie.....	MARGAROT.	Histoire natur.	GALAVIELLE.
Histologie.....	DELMAS (J.).	Chimie.....	CABANNES.
	GRYNFELTT.	Physique.....	MESTREZAT.
			PECH.

Examineurs de la thèse :

MM. GRANEL, professeur, *président*.

LISBONNE, professeur.

MM. LEENHARDT, *agrégé*.

MARGAROT, *agrégé*.

La Faculté de Médecine de Montpellier déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leur auteur ; qu'elle n'entend leur donner ni approbation, ni improbation.

A MON PÈRE ET A MA MÈRE

*Ma plus douce espérance, c'est
de vous rendre en bonheur, dans
l'avenir, tout ce que vous m'avez
prodigué de sollicitude et de
dévouement.*

A MES FRÈRES

MEIS ET AMICIS

TH. PALIKAROFF,

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR GRANEL

PROFESSEUR DE BOTANIQUE
ET D'HISTOIRE NATURELLE MÉDICALES

A MON JURY DE THÈSE

A MES MAÎTRES
DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE
DE MONTPELLIER

TH. POLIKAROFF.

AVANT-PROPOS

Au moment de terminer nos études médicales et d'accomplir, en soutenant notre thèse, notre dernier acte de scolarité, nous ressentons le besoin de dire à tous nos maîtres, qui nous ont soutenu et guidé pendant le cours de nos études médicales, combien nous leur devons de reconnaissance.

Nous adressons d'abord nos remerciements les plus sincères à M. le professeur Granel, qui a bien voulu nous faire le grand honneur d'accepter la présidence de notre thèse.

Notre sentiment de gratitude s'adresse également à MM. les professeurs Lisbonne, Leenhardt et Margat, qui ont bien voulu accepter de faire partie de notre jury.

Nous remercions M^{me} et M. le Dr Wladimiroff d'avoir bien voulu nous honorer de leur amitié.

Nous évoquons avec émotion le souvenir de M. le professeur Carrieu, qui fut notre premier maître de clinique médicale, et nous lui gardons à jamais notre profonde reconnaissance.

A nos amis et camarades français, qui nous ont accueilli avec toute la sympathie et toute la cordialité qui caractérise le cœur français, nous disons merci. Aussi souhaitons-nous ardemment que cette séparation ne soit point trop longue, ni surtout définitive.

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DU
TRAITEMENT DU TYPHUS RÉCURRENT
PAR LE NOVARSÉNOBENZOL

INTRODUCTION

La fièvre récurrente, ou typhus récurrent, a été ces dernières années l'objet d'un assez grand nombre de travaux. La guerre, en effet, en transportant des masses d'hommes dans des contrées où cette affection règne à l'état endémique, a multiplié les cas. Si cette multiplicité des cas observés a peu modifié les notions cliniques et pathogéniques classiques, elle a précisé au contraire et fixé la thérapeutique de l'affection. Rappelons-en ici les principales étapes.

Pendant fort longtemps, le traitement fut purement symptomatique.

Comme dans la plupart des pyrexies à germes inconnus, la quinine, l'antipyrine, le pyramidon furent employés avec des fortunes diverses.

Lorsque l'agent de l'affection, le spirille d'Obermeier, fut découvert, des essais de thérapeutique spécifique furent faits. C'est ainsi que Gabritchevsky, en 1894, préparait un sérum antispirillaire de quelque efficacité,

Laveran proclama les bons effets du bleu de méthylène.

Puis, les arsenicaux, déjà utilisés avec tant de succès dans le paludisme chronique, furent essayés : ce furent d'abord la liqueur de Fowler, l'arrhénal. Le cacodylate de soude mérite aussi une mention spéciale ; en période fébrile, il paraît agir en abaissant un peu la température mais ne modifie en rien la marche de l'affection.

L'atoxyl (arsilarsinate de soude), qui a donné des effets si intéressants dans la maladie du sommeil et certaines trypanosomiasés, a été ensuite employé ; les auteurs ne sont pas d'accord au sujet de son efficacité : les uns, avec Glaübermann, affirmant que l'atoxyl a la valeur d'un médicament spécifique ; les autres, avec Kinghoen, ne lui reconnaissant aucune efficacité réelle.

Enfin la découverte de l'arsénobenzol a changé complètement la thérapeutique du typhus récurrent. L'arsénobenzol et ses dérivés possèdent en effet la propriété de détruire, aussi bien *in vivo* que *in vitro*, les divers spirochètes et spirilles. Son action n'est d'ailleurs pas exclusivement limitée à ces protistes végétaux, car il exerce aussi une action énergique contre les protozoaires morphologiquement voisins, et en particulier contre les trypanosomes. Il n'est donc point étonnant qu'après avoir utilisé, avec le succès que chacun connaît, l'arsénobenzol dans la lutte contre le spirochète de Schaudinn, on l'ait essayé contre le spirille d'Obermeier. Et, à l'heure actuelle, le traitement de la fièvre récurrente par les arsénobenzols paraît être le plus efficace, le plus couramment employé. Il est remarquable que la sérothérapie spécifique n'ait pas donné les résultats qu'on en attendait, et, malgré les tentatives de Gabritchewsky, puis de Nicolle, la question est toujours à l'étude et les résultats de la méthode peu encourageants.

Les *arsénobenzols* ont actuellement, et à juste titre, les faveurs des thérapeutes. Tous les travaux récents le proclament, et, si certains auteurs ont vanté encore récemment certains médicaments, c'est pour montrer que, dans une certaine mesure, les arsénobenzols pouvaient être suppléés par des médications d'usage plus courant. C'est ainsi que M. Bouygues (*Presse médicale*, 1917, p. 391) préconise l'emploi des métaux colloïdaux (or et argent colloïdaux) qui donnent des résultats intéressants et que l'on se procure, en campagne surtout, plus facilement que les arsénobenzols.

Pendant les quelques années qui ont suivi son apparition, le salvarsan ou « 606 » a été seul employé, et nombreux déjà sont les travaux parus au sujet de son action dans la fièvre récurrente. Tous les auteurs sont unanimes à reconnaître que le « 606 » s'affirmé comme un médicament vraiment efficace et approprié au traitement du typhus récurrent.

Depuis quelques années, le salvarsan a nettement cédé le pas au néosalvarsan, bien préférable à tous points de vue. Le néosalvarsan, ou « 914 », est plus soluble dans l'eau, moins altérable à l'air et surtout moins toxique. On peut dire qu'il a complètement détrôné à l'heure actuelle le 606 et qu'il s'est substitué à lui dans toutes les indications thérapeutiques du salvarsan. Rien d'étonnant à ce qu'on l'ait employé dans la fièvre récurrente ; mais les observations sont encore peu nombreuses, aussi avons-nous cru intéressant de rapporter ici les résultats que nous ont donné le « 914 » dans quelques cas que nous avons pu suivre de très près en campagne. Nous étudierons successivement au cours de notre travail :

1° Le typhus récurrent et son traitement jusqu'à la période actuelle.

2° Le « 914 » et son mode d'action ;

3° Nos observations personnelles ;

4° Les résultats obtenus.

CHAPITRE PREMIER

APERÇU SUR LE TYPHUS RÉCURRENT SON TRAITEMENT

Avant d'entreprendre l'étude du traitement du typhus récurrent, il nous paraît intéressant d'en préciser les quelques particularités anatomo-cliniques indispensables pour asseoir une thérapeutique sur des bases consistantes.

Longtemps assimilé au paludisme, le typhus récurrent est une maladie infectieuse, bien caractérisée à l'heure actuelle et due au spirille découvert par Obermeier en 1873. Il ne semble sévir qu'en certaines régions du globe. A peu près inconnu en France, on le rencontre à l'état endémique en maintes régions : en Irlande d'abord, dont il semble originaire, en Prusse, Silésie, Bohême, en Roumanie, Russie, Bulgarie. On le rencontre encore dans l'Afrique du Nord, en particulier dans les colonies françaises. En Amérique, l'affection est très rare.

Maladie inoculable, le typhus récurrent est transmissible. La contagion peut être directe : le contact avec un

malade suffit pour la transmission de l'affection ; elle peut être indirecte, et se fait alors surtout par les objets souillés : vêtements, lingerie, etc. De là le rôle important que jouent les mesures de propreté dans la prophylaxie de l'affection. Au même titre interviennent, dans la transmission du typhus, les parasites cuticéaux et particulièrement les punaises ; les poux eux aussi ont été souvent incriminés. On conçoit aisément la facilité de la contagion dans les maisons, les villages où l'hygiène est précaire, et aussi dans les armées en campagne où les conditions de la transmission de l'affection sont réalisées au maximum.

Cliniquement, le typhus récurrent est caractérisé par un état typhoïde et par des accès fébriles, de 5 à 7 jours en moyenne, suivis de périodes d'apyrexie d'égale durée, puis enfin par une rechute, après laquelle la guérison est définitive.

L'absence de prodromes est la règle. La maladie débute brusquement en pleine santé par un grand frisson accompagné d'une grande lassitude ; la courbature est intense, la céphalée violente. Les troubles digestifs sont la règle : anorexie absolue, nausées et vomissements bilieux. La température, dès le début, s'élève à 40°-41°. Le pouls est rapide : 120-140. Le tégument n'est le siège d'aucune éruption. L'herpès seul se montre parfois. L'exploration de l'abdomen met surtout en évidence de la tension douloureuse au niveau de l'hypocondre gauche : l'hypertrophie splénique est en effet un des signes cliniques les plus importants de l'affection ; le foie est moins nettement touché, mais comme dans toutes les infections on peut le voir hypertrophié, dépassant les fausses côtes.

Ces phénomènes cliniques ont une durée variable, de

5 à 12 jours, 6 à 7 en moyenne ; pendant toute cette période, la température se maintient élevée, en plateau. Vers le 4^e jour apparaît fréquemment un ictère, sans décoloration des fèces, avec albuminurie légère. Les troubles nerveux sont exceptionnels.

La fin de l'accès est annoncée par des prodromes qui indiquent la crise : sueurs abondantes, polyurie ; la défervescence est brusque, la sédation des symptômes rapide ; le malade en quelques heures paraît complètement guéri. Pendant les jours suivants, le malade semble entrer en convalescence ; mais, au bout de 5 à 7 jours en moyenne, éclate brusquement un nouvel accès, semblable au premier, accompagné de symptômes identiques. La reprise dure cependant un peu moins (de trois à cinq jours environ). La terminaison se fait encore par crise, puis tout rentre dans l'ordre. La maladie guérit le plus souvent après deux accès ; mais il n'en est pas toujours ainsi et une troisième voire une quatrième rechute s'observent assez souvent ; celles-ci sont séparées par des périodes d'apyrexie de plus en plus longues.

Telle est l'allure habituelle de la fièvre récurrente, mais la prédominance de tel ou tel symptôme a permis de décrire des formes cliniques.

L'intensité de l'ictère caractérise la forme bilieuse de la maladie ; la forme syncopale, observée en Russie (en 1866), est assez rare ; parfois aussi le caractère de récurrence de l'affection paraît faire défaut : on a affaire à une rémittente et les accès se prolongent sans période d'apyrexie. On conçoit combien dans ce cas le diagnostic est difficile.

Le diagnostic du typhus récurrent est facile dans la plupart des cas et Netter en a admirablement résumé les caractères : « La soudaineté du début, la violence des

douleurs, l'intensité de la fièvre dès le premier jour, l'augmentation de volume de la rate, l'intégrité des facultés intellectuelles, l'absence d'éruption, ont dans l'espèce une grande valeur, et à cela vient s'ajouter la terminaison par crise, l'apyrexie suivie d'une rechute à peu près constante et la coexistence assez commune de l'ictère. »

Néanmoins la confusion a pu être faite avec le paludisme et la fièvre jaune dans les régions où cette dernière est endémique.

Dans les cas difficiles, la recherche du spirille d'Obermeier s'impose. Dans la période fébrile, il suffit de prélever du sang par piqûre au doigt : sans coloration, on aperçoit les spirilles visibles au microscope avec un objectif 6 ou 8 ; ils sont mobiles entre les globules rouges, animés de vifs mouvements de vrille et d'oscillation. Pendant l'apyrexie les spirilles disparaissent du sang circulant et on ne les retrouve plus guère que dans la rate : il serait encore possible de les retrouver par ponction de ces organes, mais cette épreuve est absolument condamnée à l'heure actuelle.

Plus intéressante est l'agglutination qui s'observe même en dehors des périodes fébriles et chez les convalescents : on mélange une goutte du sérum du malade à une goutte de sang contenant des spirilles : au bout de deux à trois heures de séjour à l'étuve, les spirilles sont agglutinés. Le pouvoir agglutinant du sérum des malades persiste assez longtemps après la guérison de l'affection (Gabritchevsky, Karlinski).

Le typhus récurrent non compliqué guérit habituellement. La forme bilieuse, à masque typhoïde, est la plus grave. Quand la mort se produit, elle est due à une com-

plication intercurrente ; la mortalité atteint dans ces conditions environ 2 à 3 p. 100.

Le traitement fut pendant de longues années purement symptomatique. Les principales indications à remplir sont les suivantes : il faut administrer des purgatifs, assurer l'antisepsie intestinale, soutenir l'organisme et administrer des calmants pour combattre l'agitation, l'insomnie et les douleurs.

Le *traitement* sérothérapique a été l'objet de tentatives nombreuses.

Au point de vue expérimental, Novy et Knapp ont d'abord montré que l'injection de sérum de sujets guéris préserve et guérit des animaux en expérience (rats, souris, etc.).

D'autre part, en 1894, Gabritchevsky a préparé un sérum antispirilleux en inoculant des chevaux avec le sang de malades atteints de typhus récurrent ; ce même auteur a démontré que le sérum d'un malade à la période d'apyrexie possède des propriétés bactéricides très marquées.

Au point de vue clinique, Lœwenthal, en utilisant les travaux de Gabritchevsky, a essayé sur l'homme la sérothérapie antispirillaire. En employant le sérum au cours de la première période d'apyrexie, il a pu obtenir la guérison complète sans nouvel accès dans 50 p. 100 des cas traités. Ces résultats sont donc intéressants.

Depuis, de nouvelles tentatives sérothérapiques ont été faites, en particulier par Nicolle, sans que les résultats aient été sensiblement meilleurs.

Mais c'est surtout le traitement par les divers sels d'arsenic qui mérite d'être retenu, en raison des effets de certains d'entre eux et particulièrement des arsénobenzols.

Successivement l'arrhénal, la liqueur de Fowler, le cacodylate de soude furent employés. L'atoxyl surtout a eu une très grande vogue ; on l'utilisa beaucoup à l'époque où on découvrit son action efficace contre certaines trypanomiasés (maladie du sommeil). Les succès de l'atoxyl dans la fièvre récurrente furent diversement interprétés. Glaubermann, qui put observer une épidémie de typhus à Moscou en 1907, dit l'avoir employé avec succès ; d'autres auteurs au contraire le représentent comme peu efficace.

Ainsi donc, avant la découverte des arsénobenzols, la question du traitement de la fièvre récurrente avait peu progressé ; on ne peut en dire autant à l'heure actuelle, et tous les auteurs sont unanimes à reconnaître que l'on possède enfin un traitement vraiment efficace et en quelque sorte spécifique du typhus récurrent.

C'est d'abord uniquement le salvarsan (dioxydiamido-arsénobenzol) qui fut employé. Aujourd'hui, le néosalvarsan a remplacé le 606 dans la plupart de ses applications. Il est donc naturel qu'il ait été employé dans le traitement du typhus récurrent. Comme cependant peu de travaux ont été publiés sur cette question, nous avons cru intéressant d'en faire le sujet de notre thèse inaugurale, apportant ici notre modeste contribution personnelle.

CHAPITRE II

LE NOVARSÉNOBENZOL ET SON MODE D'EMPLOI

Le novarsénobenzol ou néosalvarsan, encore appelé « 914 », se présente sous la forme d'une poudre jaune clair très soluble dans l'eau sans aucune addition ; ses solutions sont neutres. Il s'altère à l'air. Sa teneur en arsenic est de 27,027 p. 100.

Comme le salvarsan, il donne les réactions suivantes : par le sulfate de cuivre et l'eau oxygénée, coloration verte passant au rouge par les acides forts ; par le réactif de Bougault, précipité jaune ; par le perchlorure de fer ou l'eau bromée ou chlorée, coloration rouge violet.

Avec l'acide acétique, le néosalvarsan forme un trouble s'accroissant par la chaleur, s'agglomérant en grumeaux puis en précipité jaune.

Le néosalvarsan est préférable au salvarsan dont il possède d'ailleurs toutes les propriétés ; en effet, le « 914 » est plus soluble dans l'eau, moins altérable à l'air et enfin moins toxique.

On peut l'employer dans les mêmes cas et de la même façon, c'est-à-dire en injections intraveineuses, en injections intramusculaires et en lavements.

La dose est la même ou très légèrement supérieure. Les solutions se préparent en dissolvant le néosalvarsan dans la plus petite quantité d'eau possible : en général dans 10 cc.; pour les lavements : 50 cc.

Toutefois ces solutions s'altèrent rapidement, aussi convient-il de ne les préparer qu'au moment de l'emploi du produit.

Du fait d'une moindre altération et de l'absence d'alcali dans les solutions, le néosalvarsan est moins toxique que le « 606 » ; il est bon néanmoins de tâter, au début, la tolérance du malade par l'usage de doses faibles augmentées progressivement.

Le mode d'administration le plus pratique et le plus couramment employé est l'injection intraveineuse. La dose à injecter (0 gr. 30 à 0 gr. 60 en moyenne) est dissoute au moment de l'emploi dans 10 cc. d'eau distillée: il suffit d'injecter ces 10 cc. dans une veine du pli du coude. L'injection est en général indolore et n'est suivie d'aucune réaction. Dans le but de préparer des solutions aqueuses susceptibles de se conserver et peu douloureuses, Balzer a préconisé un *modus faciendi* qui consiste à mélanger, par centimètre cube, à une solution saturée de glucose chauffée au bain-marie à 80° : 0 gr. 20 de novarsénobenzol, 0 gr. 10 de gâiacol cristallisé, 0 gr. 01 de stovaine ; on agite fortement et on répartit en ampoules. Les indications des injections intramusculaires sont plus limitées ; elles se posent lorsque les injections intraveineuses sont difficiles (sujets à veines petites, difficiles à immobiliser, etc.). On substitue alors aux solutions aqueuses les suspensions huileuses, beau-

coup moins douloureuses mais d'une absorption plus lente.

Pour être complet, il nous faut signaler deux nouveaux corps, dérivés des arsénobenzols, qui ont été tous deux employés avec les mêmes indications que le 606 ou le 914 : ce sont le galyl et le ludyl. Ces deux corps, préparés d'abord par Monneyrat, se présentent sous forme de poudres jaune clair, insolubles dans l'eau, mais solubles dans l'eau additionnée de carbonate de soude. Ces corps, en particulier le galyl, ont été employés avec les mêmes indications que le salvarsan. En ce qui concerne la fièvre récurrente, M. Portocalis a communiqué à la Réunion biologique d'Athènes, en 1918, les résultats de sa pratique. Voici en quelques mots les conclusions de l'auteur : « Le traitement symptomatique du typhus récurrent est à peu près inefficace ; la sérothérapie, à l'aide des sérums des malades guéris, ne donne qu'un arrêt provisoire dans l'évolution des accès. Le traitement par le galyl donne de bons résultats avec 25 p. 100 seulement de récurrences. »

Quoi qu'il en soit, nous pensons que l'emploi du galyl doit être complètement proscrit en raison des accidents nombreux d'intoxication auxquels il peut donner lieu. La question paraît jugée à l'heure actuelle : le galyl et le ludyl, médicaments dangereux, doivent être rayés de la thérapeutique arsenicale.

CHAPITRE III

OBSERVATIONS

OBSERVATION I

(Personnelle)

N. P..., sans antécédents héréditaires ni personnels, entre à notre hôpital de campagne le 12 novembre. Le début s'est fait le matin même par un violent frisson, solennel ; le malade accuse une vive céphalée, de la courbature généralisée, il a des nausées. La température rectale est de 40°5. Le 13 novembre à la visite, l'état général est grave, la prostration est complète, l'adynamie absolue ; le facies légèrement congestionné montre du subictère conjonctival. La température est de 40°2. 24 respirations à la minute : le pouls bat à 112 pulsations, il est vibrant et régulier. Le malade répond difficilement aux questions posées, mais il n'y a aucun trouble du fonctionnement cérébral.

L'examen somatique du malade ne permet pas de rien révéler d'anormal du côté des appareils respiratoire et circulatoire.

L'examen de l'appareil digestif et de ses annexes montre : langue saburrale ; abdomen ballonné à peu près uniformément. Le foie est très légèrement augmenté de volume et douloureux à la pression. La rate, très nettement hypertrophiée, dépasse de deux travers de doigt le rebord des fausses côtes. Il n'existe pas de gargouillements dans la fosse iliaque droite ni de douleur vive à la palpation de la région iléo-cæcale ; ajoutons aussi qu'il n'existe aucun exanthème.

L'examen des urines montre qu'il n'existe pas d'albumine, mais une phosphaturie importante.

L'examen du sang, prélevé par piqûre du doigt, montre à l'état frais de nombreux spirilles très mobiles entre les globules rouges. L'examen de préparation colorée au giemsa montre qu'il s'agit bien d'un spirille présentant les caractères morphologiques de celui décrit par Obermeier.

Il s'agit donc bien d'un cas de typhus récurrent. Nous instituons aussitôt, au deuxième jour de l'affection par conséquent, le traitement par le novarsénobenzol.

13 novembre. — A 10 h. nous faisons une première injection de néosalvarsan (0 gr. 45) en injection intraveineuse suivant la technique habituelle. Le soir même, à 17 h., la température est de 39°, le malade paraît plus abattu, la peau est légèrement moite, mais à 22 h. la température s'abaisse à 38°2, des sueurs assez abondantes se montrent.

14 novembre. — A 8 h., à la visite, la température est tombée à 36°7, le pouls fort et vibrant bat à 88 ; le malade, qui n'accuse plus que quelques douleurs muscu-

lares, transpire abondamment. L'examen du sang périphérique ne révèle plus de spirilles.

15 novembre. — La température n'est plus que de 36°4, le pouls est à 84. L'état général est bon : la teinte subictérique des téguments disparaît. L'appétit et les forces reviennent très rapidement : le malade entre en convalescence et reste définitivement guéri, sans présenter de nouvel accès.

OBSERVATION II

(Personnelle. — Inédite)

N. D..., âgé de 33 ans, exerçant la profession de cultivateur, entre à notre hôpital en campagne le 10 janvier 1918 pour ictère. Le début de l'affection remonterait à une huitaine de jours et aurait été marqué par des phénomènes gastro-intestinaux, l'ictère a fait très vite son apparition. Le malade, à son entrée, se plaint d'une faiblesse générale avec courbature, l'anorexie est absolue, il y a quelques nausées, la constipation est opiniâtre. La coloration ictérique de la peau et des muqueuses est très marquée.

L'examen des appareils respiratoire et circulatoire ne décèle rien d'anormal. C'est le tractus digestif qui paraît le plus intéressé : la langue est sale, avec quelques fongosités. Le foie, sensible à la palpation, est légèrement augmenté de volume. La rate, perceptible à la percussion, ne paraît pas augmentée de volume. L'examen somatique ne relève rien de spécial au niveau de

l'abdomen : la fosse iliaque est souple, non douloureuse, on n'y perçoit pas de tuméfaction.

Les urines, fortement colorées, ne contiennent pas d'albumine.

Les selles sont colorées.

La température rectale est de 36°1. Le pouls bat à 80.

Le diagnostic posé, en raison de la symptomatologie décrite, est celui d'ictère catarrhal.

Le traitement institué est purement symptomatique : Lavements froids. Régime lacté avec prises de bicarbonate de soude.

12 janvier. — L'état reste stationnaire ; aucune amélioration ne se produit.

14 janvier. — L'ictère s'atténue considérablement, l'état général s'améliore.

15 janvier. — Le malade est secoué par un violent frisson, la céphalalgie et la courbure sont intenses ; 2 heures après le frisson, la température rectale est de 39°.

Dans la journée, l'ictère s'accuse et devient plus foncé que les jours précédents.

L'apparition de cet accès nous pousse à faire un examen du sang : nous constatons alors, sur des préparations de sang non colorées, la présence de nombreux spirilles.

Le diagnostic se précise ; il s'agit donc d'une de ces formes cliniques du typhus récurrent sur lesquelles nous avons attiré l'attention précédemment : d'une forme *bilieuse*.

Nous instituons immédiatement le traitement par le novarsénobenzol.

15 janvier. — Injection intraveineuse de 0 gr. 30 de novarsénobenzol.

Le 16 janvier à 8 h., la température est à 36°; sueurs profuses et polyurie, indices d'une crise salutaire.

17 janvier. — L'ictère diminue, l'état général reste très bon.

La convalescence s'achève rapidement et le malade sort définitivement guéri le 26 janvier.

CHAPITRE IV

RÉSULTATS OBTENUS

Nous nous bornerons ici à indiquer les résultats obtenus par l'administration du novarsénobenzol chez l'homme dans le traitement du typhus récurrent.

Tous les cliniciens, peu nombreux encore, qui ont employé le 914, ont été frappés de la rapidité avec laquelle ce produit agissait. Rappelons qu'il a un véritable pouvoir spécifique vis-à-vis des spirilles qui sont très rapidement tués aussi bien *in vivo* que *in vitro* : quelques heures à peine après l'injection de néosalvarsan, les spirilles ont complètement disparu du sang périphérique : nous avons eu l'occasion de le constater nous-même. Cette disparition de l'agent pathogène est naturellement en rapport avec la dose de médicament employée.

Les auteurs qui ont employé le 606 avaient déjà conclu (Iversen pour la récurrente européenne, Sergent et Gillot pour la récurrente nord-africaine) que des doses inférieures à un centigramme par kilogr. du poids du

malade ne produisaient pas une action aussi rapide et aussi intense sur les spirilles.

Dans les deux cas que nous publions, et nous aurions pu multiplier les observations toutes absolument calquées sur celles-ci, la dose a été de 0 gr. 45 dans le premier, de 0 gr. 30 dans le second. En principe, il nous a semblé qu'il fallait d'emblée frapper fort lorsqu'on intervenait au début du 1^{er} accès. Une dose massive unique de 0 gr. 45 à 0 gr. 60 est alors indiquée. Notons d'ailleurs qu'avec le novarsénobenzol, les doses peuvent être encore plus élevées, ce corps étant beaucoup moins toxique que le 606. Il nous a semblé que la dose de 0 gr. 40 était la dose minima à employer au cours du 1^{er} accès : si l'on descend en effet au-dessous de 0 gr. 40 à 0 gr. 35 il est possible de voir se produire un 2^e accès ; l'affection n'est plus jugulée.

En principe, il importe d'agir le plus près possible du début de l'accès, et cela pour plusieurs raisons : d'abord parce qu'on arrête plus sûrement l'évolution de l'affection, ensuite parce qu'on se met à l'abri de certains accidents ; parmi ces derniers, les plus importants proviendraient de la mise en liberté de toxines au moment de la destruction des corps spirillaires. Pour Moczukowsky, en effet, le nombre des spirilles augmente considérablement dans les derniers jours du cycle fébrile. Si donc on applique le traitement à cette période, l'administration du novarsénobenzol provoque la destruction d'un grand nombre de parasites et par suite la mise en liberté d'une grande quantité de toxines dans le torrent circulatoire.

Si le malade ne se présente à l'observation clinique qu'au cours du deuxième cycle fébrile, la dose de novarsénobenzol à employer peut être abaissée à 0 gr. 30 :

nous avons pu nous rendre compte de l'efficacité de cette dose dans les nombreux cas que nous avons eu à traiter. Dans notre observation n° 2, nous avons agi avec cette dose, le diagnostic de l'affection ayant été particulièrement difficile : il s'agissait en effet d'une forme bilieuse atypique du typhus récurrent. La guérison n'en survient pas moins et très simplement après injection d'une seule dose de novarsénobenzol.

Chez tous nos malades, nous avons utilisé la voie veineuse comme mode d'introduction de la médication : c'est la plus commode à employer, elle permet d'agir vite et a l'avantage de ne s'accompagner ni de douleur, ni d'inflammation locale. Nous n'insisterons pas sur la technique de ces injections qui ne présente rien de particulier et est très connue à l'heure actuelle.

Le sang, déjà au bout de quelques heures après l'injection, est totalement débarrassé de spirilles, nous avons pu le constater souvent chez nos malades.

En même temps, on voit la température s'abaisser et revenir à la normale en un temps qui varie de 10 à 24 heures, suivant l'intensité de l'infection spirillaire et suivant aussi l'époque de l'injection. Les malades présentent quelquefois, après le traitement, une élévation passagère de la température qui est l'indice du stade précritique ; la défervescence définitive se produit rapidement à la suite de ce stade.

Il nous est arrivé parfois de voir la température descendre très bas après le traitement novarsénobenzolique : nettement au-dessous de 36° , $35^{\circ}4$ même chez un de nos malades.

En même temps que la température revient à la normale, on voit les symptômes pénibles s'amender, les douleurs épigastriques s'atténuer et disparaître rapide-

ment. Il est à remarquer aussi qu'après le traitement, l'état général s'améliore progressivement; en peu de jours l'anémie est vaincue, les forces reviennent peu à peu.

Dans les nombreux cas que nous avons eu à traiter, nous avons toujours atteint le résultat thérapeutique remarquable que nous indiquons dans les deux observations dont nous avons publié le détail. La guérison a toujours été aussi rapide et aussi complète : chaque fois, la maladie a cessé brusquement d'évoluer et le patient en quelques heures a vu ses souffrances et ses malaises disparaître. Chez aucun l'administration du médicament ne donna lieu à des accidents fâcheux. Les accidents, au contraire, étaient assez souvent signalés avec le salvarsan. Dans plusieurs observations relatées par Molbert, dans sa thèse de 1911, on note des accidents assez graves : « Dans un cas, immédiatement après l'injection, chute brusque et considérable de la température, puis presque aussitôt ascension rapide aux environs de 41°, suivie de frissons, de vertiges, de sensation d'oppression, de vomissements et de diarrhée profuse » ; même tableau symptomatique dans deux autres cas rapportés par l'auteur. Ces accidents doivent être attribués pour une part, peut-être, aux toxines libérées par les corps spirillaires détruits, mais pour une bien plus grande part à la toxicité du salvarsan.

La formule leucocytaire pratiquée dans les divers cas que nous avons pu observer a fourni des résultats à peu près constants : on a toujours noté une hyperleucocytose rapide passant par les trois stades : tout d'abord d'hyperpolynucléose, remplacé par un stade de polynucléose, et enfin quelques jours après par de l'éosinophilie. Ces variations de la formule leucocytaire sont attribuables

pour une bonne part au novarsénobenzol, mais il ne faut pas oublier que ce sont là aussi les réactions biologiques normales des infections parasitaires évoluant vers la guérison.

En somme, la thérapeutique de la fièvre récurrente par le novarsénobenzol a donné jusqu'ici de brillants succès. Cette médication peut être considérée comme ayant une action élective sur le spirille d'Obermeier. Elle semble de plus en plus devoir s'imposer comme la médication de choix dans le traitement du typhus récurrent.

CONCLUSIONS

I. — Le novarsénobenzol est le médicament vraiment spécifique de la fièvre récurrente et les résultats obtenus chez l'homme sont des indices suffisants de sa très grande efficacité.

II. — La voie veineuse doit être choisie de préférence: elle permet d'agir rapidement et ne cause ni inflammation locale, ni douleur.

III. — La dose de novarsénobenzol à injecter doit varier de 0 gr. 40 à 0 gr. 60 au cours du premier accès. Au cours du deuxième accès la dose peut être réduite à 0 gr. 30.

IV. — Dans les quelques heures qui suivent l'injection, le sang est totalement débarrassé des parasites qui l'infectaient. Dix à vingt heures après, la fièvre disparaît et avec elle les symptômes de l'affection.

V. — L'injection de novarsénobenzol ne s'accompagne d'aucun des accidents signalés avec le 606. L'emploi de cette médication est absolument sans danger.

BIBLIOGRAPHIE

- ALSTON. — The curative effect of salvarsan in cases of frambœsia (British medical Journal, 1911, n° 2620).
- ARDIN-DELTEIL. — Deux cas de typhus récurrent guéris par l'arsénobenzol (Soc. biologie, 24 juillet 1911).
- BIENASSIS. — Fièvre récurrente et néosalvarsan (Bull. Soc. pathologie exotique, 1912, p. 476).
- BILFINGER. — Med. Klinik, 1911, n° 13.
- BOUYGUES. — Traitement de la fièvre récurrente (Presse médicale, 1917, p. 391).
- BROUARDEL et GILBERT. — Nouveau traité de médecine.
- CALMETTE. — Ann. d'hygiène et de médecine coloniales, 1911, n° 3.
- CASTELLANI. — Arch. f. schiff. und trop. Hygiene, 1911.
- COUTARD. — Thèse Montpellier, 1910.
- DERRIEN. — Contribution à l'étude du typhus récurrent (Thèse Montpellier, 1919-1920, n° 30).
- DÉTIS. — Thèse Lyon, 1911-1912, n° 50.
- DOREAU. — Fièvre récurrente en Abyssinie (Bull. Soc. path. exot., 1908).
- DUCHAMP. — Paludisme et fièvre récurrente (Presse médicale, 1917, p. 210).
- FRAENKEL. — Untersuchungen über sp. Obermeïeri (B. K. W., juil. 1907).
- GAIDE. — Ann. hygiène et méd. colon., 1908, p. 123.

- GLAUBERMANN. — Atoxyl et fièvre récurrente (C. R. Congrès médecins russes, 1909).
- GOUDARD. — Thèse Montpellier, 1913.
- GUIART. — Précis de parasitologie.
- HATA. — Die experimentelle Chemotherapie der Spirillosen.
- JANSELME et RIST. — Précis de pathol. exotique, 1907.
- KOCK. — Ueber Afrikanischen Recurrens (B. K. W., 1906).
- LARROQUE. — Thèse Bordeaux, 1911-1912, n° 45.
- LEGENDRE. — Bull. Soc. pathol. exotique, 1912, p. 339.
- LEVADITI. — Bull. Soc. pathol. exotique, 10 juin 1910.
- LEVADITI et MANOUELIAN. — Recherches sur le spirille de la tick-fever (C. R. Soc. biologie, 1906).
- MAIGNIAL. — Thèse Paris, 1917-1918, n° 10.
- MATHIS. — Recherches expérimentales sur la F. R. du Tonkin (C. R. Soc. biologie, 1908).
- METCHNIKOFF. — Fièvre récurrente (Archives de médecine navale, 1893).
- MOLBERT. — Thèse Montpellier, 1911-1912.
- NARBONI. — Thèse Paris, 1911-1912, n° 166.
- NATTAN LARRIER. — Pénétration du spirille de la F. R. au travers de l'épiderme intact (Bull. Soc. path. exot., p. 289).
- NICOLLE. — Emploi du salvarsan dans le paludisme (Bull. Soc. path. exot., 1910, n° 10).
- Prophylaxie de la fièvre récurrente (Presse médicale, 1915, p. 15 et 18).
- NOVY et KNAPP. — Spirochaete Obermeieri (VII^e Réunion de la Société des bactériologistes américains. — (Bull. I. Pasteur, t. IV, n° 6).
- NGUYEN-XUAN-MAÏ. — Note sur 373 cas de F. R. traités au lazaret de Hanoï par le 606 (Bulletin Soc. médicale Indo-chine, juin 1912).
- PORTOCALIS. — Traitement de la fièvre récurrente par le galyl (Presse médicale, 1918).
- RODHAIN. — Essai de traitement de la F. R. par le 606.
- SEREBRENNIKOFF. — Traitement de la F. R. (Thèse Montpellier, 1914-1915).
- SERGEANT et FOLAY. — Recherches sur la F. R. (Ann. Institut Pasteur, mai 1911).

- SERGENT et GILLOT. — Traitement de la F. R. par l'arsénobenzol
(Bull. Soc. pathol. exot., juillet 1911).
- WERNER. — Salvarsan bei Malaria (Deut. med. Woch., 1910).
- YAKIMOFF. — Contribution à la chimiothérapie de la tick-fever par
le 606 (Ann. Inst. Pasteur, 1910).
- YERSIN. — Note sur la F. R. en Indo-Chine (C. R. Soc. biologie,
1906, p. 1037).

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Montpellier, le 10 mars 1921.

Le Recteur,

Jules COULET.

VU ET APPROUVE :

Montpellier, le 10 mars 1921.

Le Doyen,

E. DERRIEN.

SERMENT

En présence des Maîtres de cette École, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Être suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent, et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque!
